壳聚糖基温敏水凝胶的研究进展

康肸 邓爱鹏 杨树林*

（南京理工大学环境与生物工程学院 南京 210094）

摘要：壳聚糖是一种由甲壳素脱乙酰化得到的氨基多糖，具有生物相容性，低细胞毒性和可生物降解性等特点。壳聚糖/β-甘油磷酸钠溶液温敏水凝胶在组织工程、药物缓释等领域多有报道，其成胶性能取决于凝胶的组分和浓度。针对单纯壳聚糖水凝胶强度较低、降解较快、药物突释等缺陷，通常对壳聚糖进行改性或引入新材料共混，获得更符合实际需要的壳聚糖基温敏水凝胶。本文综述了近年来壳聚糖基水凝胶的研究进展，包括改性壳聚糖，共混体系等，概述了其在组织工程（软骨、血管、神经修复）、药物缓释（癌症药物缓释，糖尿病治疗）领域中研究和应用的新进展，以期为后续温敏水凝胶的进一步研究提供参考。

关键词 壳聚糖 温敏水凝胶 组织工程 药物缓释

中图分类号 Q819

水凝胶（hydrogel）是指一类由物理或化学交联形成的三维网状聚合物，可以吸收大量水并能保持其三维结构[1]。天然有机材料制备的水凝胶在生物体内表现出良好的生物相容性，不会引起免疫排斥反应。细胞在水凝胶中可正常粘附生长，代谢产物可以通过水凝胶孔隙排出。相比其它人工合成生物材料，天然有机材料水凝胶的结构更接近接近活体组织，在性质上与细胞外基质部分相似，可减少对周围组织的摩擦，显著改善材料的生物学性能[2]。

温敏水凝胶是众多环境敏感水凝胶中被研究最多的水凝胶之一，主要特点是可以响应温度变化而发生溶胶-凝胶转变。近年来，将温敏性水凝胶作为可注射凝胶体系的研究越来越多，在生物医学领域受到广泛的关注[3; 4]。相比传统的水凝胶，可注射的温敏水凝胶应用于组织工程、药物缓释等领域具有明显的优越性。

本文就近年来壳聚糖基温敏水凝胶的研究进展和应用领域的研究情况进行综述和讨论。

1 壳聚糖基温敏水凝胶

壳聚糖（chitosan，CS）是唯一天然存在的阳离子多糖，它是由甲壳素的部分碱性脱乙酰化获得，而甲壳素是自然界中第二丰富的多糖[5]，由β-1,4 糖苷键连接的 N-乙酰氨基葡萄糖基团和氨基葡萄糖残基组成[6]。CS 具有良好生物相容性、低细胞毒性和生物体内可降解性等优点[7]。

Chenite 等[8]将 CS 溶液与β-甘油磷酸钠（β-GP）溶液混合,使 CS 水凝胶由纯

* 通讯作者，电子邮箱：yshulin@njust.edu.cn

pH 敏感转变为温度敏感水凝胶。该水凝胶在 pH 值为 7.15 时不会发生溶胶-凝胶转化，当温度提升至生理温度时，可迅速凝胶化。关于二者的成功复合，可能是由于：低于临界温度（LCST）时，CS 分子中氨基质子化，与水分子结合，同时受甘油羟基的位阻作用影响保持溶解状态，高于 LCST 时，CS 分子上氨基的质子转移，CS 分子间静电斥力降低，同时与其结合的水分子被甘油羟基夺取，疏水基团相互聚集形成分子内氢键，最终完成凝胶化[9]。在凝胶形成性能方面，该体系已成功应用于组织工程注射支架的构建[6]

然而，这种通过物理交联的水凝胶通常具有以下缺点：由于其通过氢键和分子间作用力连接，易表现出低稳定性，低机械强度和快速降解的问题；且在生理温度下快速凝胶化所需的高浓度β-GP 可能导致潜在的毒性[10; 11]。为了解决这些问题，对 CS 进行改性以及加入其它材料与 CS 共混，改善 CS 温敏水凝胶性能在近年来受到研究者较多关注。

1.1 巯基壳聚糖水凝胶

已有报道，在 CS 的伯氨基或羟基上加成巯基，生成巯基 CS，可以改善 CS 的一些性能[12; 13]。未改性的 CS 只能在酸性条件中溶解，而巯基 CS 在中性 pH 条件下即具有良好的溶解性。此外，固定化的巯基能够与蛋白质中的其它巯基形成二硫键，使得粘膜粘附性得到改善[14]。巯基 CS 水凝胶内部二硫键的形成是基于时间而非温度的过程。由于硫醇基的存在，这种新型水凝胶是水溶性的，并且具有良好的流变学和蛋白质释放性能。

Chen 等[15] 通过酯化反应将巯基乙酸（TGA）的羧基与 CS 的羟基结合，获得壳聚糖-巯基乙酸偶联物（CS-TGA），用来替代未改性的 CS 与β-GP 构建温敏水凝胶。水溶性的 CS-TGA，提高水凝胶的 pH 值，低浓度的β-GP 即可以保证快速凝胶化，减少了高浓度β-GP 带来的细胞毒性。研究也表明，CS-TGA 和β-GP 浓度对凝胶化温度有协同作用，随着 CS-TGA 和β-GP 浓度的增加凝胶化温度降低，增加 CS-TGA 或β-GP 的浓度也可以增加凝胶的机械强度。最终 4wt%CS-TGA，0.1mol/Lβ-GP 条件下，2 min 内在体温下快速完成溶胶-凝胶转变。CS-TGA 和β-GP 之间的相互作用以及 CS-TGA-GP 水凝胶中二硫键的形成使凝胶具有较高的机械强度。

Liu 等[16]以壳聚糖-4-巯基丁脒偶联物（CS-TBA）代替 CS 作为凝胶原料，

通过 CS-TBA 与羟基磷灰石（HA）和β-GP 共混，获得机械性能较未改性 CS 更好的温敏水凝胶。均匀分布于水凝胶中的 HA 更有利于细胞附着生长，同时加强的凝胶的粘度。以牛血清蛋白（BSA）模拟蛋白释放的结果表明，CS-TBA/HA/β-GP 相比 CS /HA/β-GP 水凝胶，具有更长的持续释放时间，约 20 天左右，这可能与 CS-TBA 和 BSA 间形成的二硫键有关。

对壳聚糖的巯基化改性处理，改善了壳聚糖的溶解条件，从而一定程度上降低了β-GP 的用量，同时巯基的引入而产生的凝胶内二硫键或改性壳聚糖与蛋白质间的二硫键，可能进一步提升凝胶机械性能和蛋白质类药物缓释能力。

1.2 壳聚糖/胶原水凝胶

胶原蛋白（collagen，Col）是脊椎动物身体中含量最多的结构蛋白。主要分布于软骨、部分具有生物活性的硬骨等机械支撑组织和血管、肌肉、皮肤等运输和保护组织中，结缔组织中主要成分即为 Col，约占人体蛋白质含量的 30%[17]。Col 正常溶于弱酸性溶液，通过调节 pH 将 Col 的酸溶液调节至中性后，可以在体内生理温度下形成 Col 凝胶[18]。I 型 Col 是最丰富的细胞外基质蛋白，由于其支持细胞粘附增殖的特性和强大的机械性能，被广泛用作生物医学材料[19]。Col 在体内生理环境下，一般会降解为氨基酸或小肽，或成为组建细胞的原料，或通过新陈代谢途径排出体外。

Wang 等[11]将 Col 加入 CS 温敏水凝胶中，对 CS/β-GP 温敏水凝胶的机械强度和促进细胞增殖能力进行优化。通过调整 CS 和 Col 的加入比例，发现加入 Col 比例和β-GP 浓度提高，水凝胶的成胶时间相应的缩短。在机械强度检测中，所有含 Col 的水凝胶组比纯 CS 水凝胶对照组的机械强度提高约 3 倍。成年人骨髓干细胞（hBMSC）培养实验表明，含 Col 的水凝胶培养下的细胞更容易贴壁生长，培养 12 天后含 Col 的水凝胶中细胞数量显著高于纯 CS 水凝胶。

Sun 等[20]也验证了，加入 Col 后，水凝胶的成胶时间由 12 分钟缩短至 8 分钟。犬骨髓间充质干细胞培养与 hBMSC 类似，加入 Col 的水凝胶更有利于细胞生长和铺展，相比 CS/β-GP 中呈圆形的细胞， CS / Col /β-GP 温敏水凝胶培养下细胞呈典型的纺锤形生长。凝胶形态上，CS/ Col /β-GP 水凝胶显示出由 Col 纤维和 CS 微粒连接构建的更多蛛网状网络结构，同时孔隙率更高。

Col 作为脊椎动物体内所含蛋白，用来制备温敏水凝胶，能很大程度提高凝

胶的生物相容性，同时适宜类型的 Col 也可以改善 CS 水凝胶本身较弱的机械性能。Col/CS 温敏水凝胶还有很大的研究潜力有待开发。

1.3 壳聚糖/羟丙基甲基纤维素水凝胶

羟丙基甲基纤维素（HPMC）是通过改变纤维素中羟基位置得到的非离子型、线型多糖，在食品、化妆品和药物制剂领域应用广泛[21-23]。它是水溶性的，pH 稳定的，可生物降解的，生物相容的，尤其是热可逆性的，对于温敏水凝胶来说是一种很好的处理剂。

CS/β-GP 水凝胶，受制于 CS 溶解度较低（<2%），水凝胶的结构较疏松，导致凝胶机械强度较弱，无法满足药物缓释和组织工程修复对支架材料的要求[24;25]。加入 HPMC 可以提高水凝胶内多糖聚合物浓度，以此加强凝胶强度同时减少凝胶中水的流失。

Barros 等[26]以 CS 和 HPMC 共混制得一种新的多糖温敏水凝胶，水凝胶表现出高膨胀能力（SWFT = 1172 和 SWSC = 7323），低表面粗糙度（Sq = 5.6-9.5nm）等特点，这种提高多糖浓度来改善凝胶机械性能，为共混温敏水凝胶提供了新的思路，但是其 LCST 在 85.2 到 87.5℃间，在人体生理温度下无法完成凝胶化。Wang 等[27]在此基础上，将甘油加入水凝胶中，利用甘油破坏聚合物水鞘，促进疏水区域的形成。随着水凝胶中甘油浓度的提高，LCST 显著降低，当甘油含量达到 28%时，LCST 降至体温。所得最优方案为，CS 含量为 1%，HPMC 含量为 5%，甘油含量为 32%，其 LCST 为 32℃，pH 值在 6.8-6.9 间，压缩模量为 781.3±122.3 Pa，与细胞外基质（ECM）相似。由此该体系可用作可注射温敏水凝胶进行后续研究开发。

2 壳聚糖基温敏水凝胶应用

温敏水凝胶在体温下完成溶胶-凝胶转化，形成与人体细胞外基质相似的三维网络结构。CS 基温敏水凝胶由于其良好的生物相容性、生物体内可降解性及可注射性，在组织工程、药物缓释等领域有着广阔的应用前景。

2.1 组织工程

组织工程是在体外修复、重建生物体的技术，涉及到模仿细胞外基质的三维支架构造。这是一个综合了材料科学、生命科学、基础医学等众多学科的的交叉研究领域。CS 基温敏水凝胶因具有生物相容性、低毒性、适当的机械性能等特

点，很适合作为组织工程支架材料。

骨组织工程领域是近年来温敏水凝胶被较多研究、应用的领域之一。β-GP作为一种可诱导间充质干细胞（MSC）分化的成骨诱导剂，被与 CS 结合后制备温敏水凝胶，可以以水凝胶的形式用于骨组织工程中[28]。Ding 等[29]将胶原（Col）加入 CS /β-GP 水凝胶中，评价了其生物相容性和对 MSC 成骨分化的影响。结果表明，CS /Col/ β-GP 水凝胶具有良好的生物相容性，增强了 MSC 在体外的成骨分化。在裸鼠异位骨形成的实验中，这种水凝胶显示其支持新生血管形成和MSCs 向成骨细胞分化的能力。Qi 等[30]制备的 CS/聚乙烯醇温敏水凝胶，接种转染 hTGF-b1 载体的兔骨髓基质细胞后，用于修复兔关节软骨损伤，结果表明，该水凝胶能有效修复关节软骨磨损，术后 16 周，软骨缺损表面基本平整光滑，缺损完全愈合。Jin 等[31]通过辣根过氧化物酶和过氧化氢将乙醇酸（GA）和全芳香酸（PA）接枝到 CS 上，制备得到 CS/GA/PA 温敏水凝胶，在接枝聚合物浓度为 3%时，凝胶成胶时间可缩短至 10s。软骨细胞体外培养实验显示，在水凝胶中培养 2 周后，软骨细胞依旧存活且保持其正常的圆形细胞形态。该水凝胶有望作为软骨工程细胞支架材料。Naderi 等[32]将羟乙基纤维素（HEC）与 CS 共混，制备得到 CS/HEC/GP 温敏水凝胶，在 37℃时成胶。CS/HEC/GP 温敏水凝胶可以包埋软骨形成因子或间充质干细胞（MSC），以注射的形式注入损伤部位，填充软骨组织空隙，以获得最小的创口和疼痛。

在血管和神经组织工程上，CS 基温敏水凝胶也表现出相当的潜力。Hastings 等[33]利用 CS/β-GP 温敏水凝胶负载人间充质干细胞（hMSC）和去铁胺，利用去铁胺促进血管生成低氧诱导因子 1α的特点，与 hMSC 相结合，用于治疗由血管闭塞引起的严重肢体缺血。Gao[34]等以壳聚糖氯化物（CSCl）为原料制备温敏水凝胶，作为组织工程支架，将脂肪源性 MSC（ADMSC）输送到大鼠急性肾损伤模型中。结果显示，CSCl/β-GP 水凝胶提高了 ADMSC 的保留率和存活率，同时有助于增强肾细胞的增殖活性。在 4 周时，大鼠的微血管密度和肾小管细胞增殖情况得到明显改善，肾功能明显恢复。Jin 等[35]将丙戊酸载入 CS/β-GP 水凝胶中，作为大鼠肌肉干细胞（rMDSCs）附着增殖的支架。细胞培养结果显示，rMDSCs 表达较高水平的神经元特异性烯醇化酶、β微管蛋白 III 和少突胶质细胞转录因子等，这表明 VA 存在下 CS/β-GP 水凝胶上的 rMDSCs 可以分化成具有神经样表型

的细胞。

CS 基温敏水凝胶用于组织工程中，主要作用是为细胞增殖生长提供支架，负载 MSC 等修复损伤部位。在保证细胞增殖和分化情况下，将其用于修复组织缺损，目前已有较多进展。CS 基温敏水凝胶机械性能不能满足实际应用的要求仍是制约其进一步应用的难点。

2.2 药物缓释

药物缓释一般是在体内进行，所以要求药物缓释的材料具有可降解性和生物相容性保证其进入体内后不会引起身体的炎症反应，同时能在体内环境下逐渐被水解或酶解，且降解后产物能被排出体外或进入体内代谢途径被消耗。CS 基温敏水凝胶因其生物体内可降解性、良好的生物相容性和体温下成胶的温敏性，可以有效用于蛋白质/多肽、抗炎药物、抗生素等递送和持续释放。

Huang 等[36]开发出 188Re 局部给药体系，通过肌肉注射将包裹着 188Re-Tin 胶体的 CS/β-GP 水凝胶注入大鼠体内肿瘤处。在正常体温和 pH 下，188Re-Tin 胶体 80%以上的体积可以被有效地包裹在 CS/β-GP 水凝胶内，放射性在注射部位能持续 48 小时，且没有明显扩散。肿瘤生长情况显示，包裹 188Re-Tin 胶体的水凝胶注入后，能有效杀死癌细胞，肿瘤大小随时间几乎线性减小。

Lajud 等[37]开发出一种以 CS/β-GP 水凝胶为载药支架的内耳药物释放系统。在此系统中，CS 酶被用来控制负载药物庆大霉素（GENT）的释放，当需要用药时，CS 酶消化水凝胶释放出 GENT；出现副作用或耳毒性时，停止这一过程，达到开启/关闭药物释放的效果。小鼠模型实验表明，GENT 能被从圆窗龛运送至咽鼓管，限制内耳毛细胞对其的摄取。有效地下调其向内耳的递送，降低其潜在的耳毒性。这项研究可以实现对内耳治疗的给药控制，提供一种安全有效释药方式。

CS 水凝胶含水量高、凝胶孔隙较大的特点，导致其负载小分子亲水药物时，存在初始释放速度快，药物在 24 小时内就释放结束的缺陷，无法进行药物的长期稳定释放[38]。为了解决这个问题，减小负载药物的释放速率，Zan 等[39]将负载了 5-氟尿嘧啶（5-Fu）的聚 3-羟基丁酸酯（PHB）加入 CS/β-GP 水凝胶中，5-Fu 的初始释放速度由 8 小时内释放 85%降低至 29%，持续释放可维持约 10 个月。Peng 等[40]将含有胰岛素的聚 3-羟基丁酸酯-共-3-羟基己酸酯（PHBHHx）纳米颗

粒混入 CS/β-GP 水凝胶中。体外释放结果显示，31 天内胰岛素释放量仅为总量的 19.11%。在糖尿病大鼠皮下注射 PHBHHx -CS/β-GP 水凝胶后，其降血糖作用持续时间超过 5 天，远长于未添加纳米颗粒的水凝胶对照组，药理可用性为对照组的 379.85%，显著增强了胰岛素的生物利用率。

3 结语

CS 是自然界中独特的氨基多糖，具有可生物降解、生物相容性好、抗菌活性强等优点。甘油磷酸酯是人体内天然存在的有机化合物，通常以磷酸盐作为人静脉营养的磷补充剂，用以补充人体每天所需的磷。CS/β-GP 温敏水凝胶以 CS 分子亲水-疏水作用，来完成溶胶-凝胶的转化，在生物医药领域具有广泛的应用前景。由于 CS 分子量不稳定，纯 CS/β-GP 水凝胶机械强度较低，降解速度较快，同时，β-GP 在高浓度下有一定细胞毒性。在应用中多采用改性 CS 替代 CS 或与其他材料共混、交联，弥补纯 CS 凝胶自身性能不佳的缺点，达到降低β-GP 浓度、提高凝胶机械强度等目的。在组织工程、药物缓释等领域中，CS 基温敏水凝胶已有较多的应用报道。但是 CS 基温敏水凝胶的成胶时间，机械性能，药物释放上，还无法进行精准控制，达到实际满足人体需要的水平。在后续研究中，CS 基水凝胶进一步提升相关性能，完成相对精确的控制，将是今后研究的方向。作为一种可注射、生物相容性好的生物医学材料，CS 基温敏水凝胶的应用潜力还有待进一步研究与开发。

参考文献

[1] Liu M, Ishida Y, Ebina Y, et al. An anisotropic hydrogel with electrostatic repulsion between cofacially aligned nanosheets. Nature, 2015, 517(7532): 68.
[2] Jagur-Grodzinski J. Polymeric gels and hydrogels for biomedical and pharmaceutical applications. Polymers for Advanced Technologies, 2010, 21(1): 27-47.
[3] Buwalda S J, Boere K W, Dijkstra P J, et al. Hydrogels in a historical perspective: from simple networks to smart materials. Journal of Controlled Release, 2014, 190(10): 254-273.
[4] Yu L, Ding J. Injectable Hydrogels as Unique Biomedical Materials. Chemical Society Reviews, 2008, 37(8): 1473-1481.
[5] Alvarezlorenzo C, Blancofernandez B, Puga A M, et al. Crosslinked ionic polysaccharides for stimuli-sensitive drug delivery. Advanced Drug Delivery Reviews, 2013, 65(9): 1148.
[6] Hashemi D A, Mirzadeh H, Imani M, et al. Chitosan/polyethylene glycol fumarate blend film: physical and antibacterial properties. Carbohydrate Polymers, 2013, 92(1): 48-56.
[7] Chung H J, Jin W B, Park H D, et al. Thermosensitive Chitosans as Novel Injectable Biomaterials. Macromolecular Symposia, 2005, 224(1): 275–286.
[8] Chenite A, Chaput C, Wang D, et al. Novel injectable neutral solutions of chitosan form

biodegradable gels in situ. Biomaterials, 2000, 21(21): 2155-2161.
[9] Chenite A, Buschmann M, Wang D, et al. Rheological characterisation of thermogelling chitosan/glycerol-phosphate solutions. Carbohydrate Polymers, 2001, 46(1): 39-47.
[10] Kim S, Nishimoto S K, Bumgardner J D, et al. A chitosan/β-glycerophosphate thermo-sensitive gel for the delivery of ellagic acid for the treatment of brain cancer. Biomaterials, 2010, 31(14): 4157.
[11] Wang L, Stegemann J P. Thermogelling chitosan and collagen composite hydrogels initiated with beta-glycerophosphate for bone tissue engineering. Biomaterials, 2010, 31(14): 3976.
[12] Kafedjiiski K, Krauland A H, Hoffer M H, et al. Synthesis and in vitro evaluation of a novel thiolated chitosan. Biomaterials, 2005, 26(7): 819-826.
[13] 白林山，穆盈，刘会峰，等．含硫壳聚糖衍生物的应用研究进展．离子交换与吸附, 2010, 26(5): 475-480.
Bai L S, Mu Y, Liu H F, et al. The Recent Progress of Thiolated Chitosan Derivatives. Ion Exchange and Adsorption, 2010, 26(5): 475-480.
[14] Matsuda A, Kobayashi H, Itoh S, et al. Immobilization of laminin peptide in molecularly aligned chitosan by covalent bonding. Biomaterials, 2005, 26(15): 2273.
[15] Chen C, Dong A, Yang J, et al. Preparation and properties of an injectable thermo-sensitive double crosslinking hydrogel based on thiolated chitosan/beta-glycerophosphate. Journal of Materials Science, 2012, 47(5): 2509-2517.
[16] Liu X, Chen Y, Huang Q, et al. A novel thermo-sensitive hydrogel based on thiolated chitosan/hydroxyapatite/beta-glycerophosphate. Carbohydr Polym, 2014, 110(110): 62.
[17] Jus S, Stachel I, Schloegl W, et al. Cross-linking of collagen with laccases and tyrosinases. Materials Science & Engineering C, 2011, 31(5): 1068-1077.
[18] Gelse K, Pöschl E, Aigner T. Collagens--structure, function, and biosynthesis. Advanced Drug Delivery Reviews, 2003, 55(12): 1531-1546.
[19] Lee C, Singla A, Y. Biomedical applications of collagen. International Journal of Pharmaceutics, 2001, 221(1-2): 1.
[20] Sun B, Ma W, Su F, et al. The osteogenic differentiation of dog bone marrow mesenchymal stem cells in a thermo-sensitive injectable chitosan/collagen/β-glycerophosphate hydrogel: in vitro and in vivo. Journal of Materials Science Materials in Medicine, 2011, 22(9): 2111-2118.
[21] Klangmuang P, Sothornvit R. Combination of beeswax and nanoclay on barriers, sorption isotherm and mechanical properties of hydroxypropyl methylcellulose-based composite films. LWT - Food Science and Technology, 2016, 65(11): 222-227.
[22] Jain A K, Söderlind E, Viridén A, et al. The influence of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) molecular weight, concentration and effect of food on in vivo erosion behavior of HPMC matrix tablets. Journal of Controlled Release, 2014, 187(3): 50-58.
[23] 陈丽嫚，汪涛，李康．壳聚糖/羟丙基甲基纤维素温敏水凝胶的制备．高分子材料科学与工程, 2016, 32(11): 156-161.
Chen L M, Wang T, Li K. Preparation of Chitosan/Hydroxypropyl Methyl Cellulose Thermo-Sensitive Hydrogel. Polymeric Materials Science and Engineering, 2016, 32(11): 156-161.
[24] Gao L, Gan H, Meng Z, et al. Effects of genipin cross-linking of chitosan hydrogels on cellular adhesion and viability. Colloids & Surfaces B Biointerfaces, 2014, 117(5): 398.
[25] Koetting M C, Peters J T, Steichen S D, et al. Stimulus-responsive hydrogels: Theory, modern advances, and applications. Materials Science & Engineering R Reports A Review Journal, 2015, 93: 1.
[26] Barros S C, Silva A a D, Costa D B, et al. Thermo-sensitive chitosan–cellulose derivative

hydrogels: swelling behaviour and morphologic studies. Cellulose, 2014, 21(6): 4531-4544.

[27] Wang T, Chen L, Shen T, et al. Preparation and properties of a novel thermo-sensitive hydrogel based on chitosan/hydroxypropyl methylcellulose/glycerol. International Journal of Biological Macromolecules, 2016, 93(Pt A): 775.

[28] Cd H, M H, E R, et al. Chitosan-glycerol phosphate/blood implants improve hyaline cartilage repair in ovine microfracture defects. Journal of Bone & Joint Surgery American Volume, 2005, 87(12): 2671-86.

[29] Ding K, Zhang Y L, Yang Z, et al. A promising injectable scaffold: The biocompatibility and effect on osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells. Biotechnology & Bioprocess Engineering, 2013, 18(1): 155-163.

[30] Qi B W, Yu A X, Zhu S B, et al. Chitosan/poly(vinyl alcohol) hydrogel combined with Ad-hTGF-β1 transfected mesenchymal stem cells to repair rabbit articular cartilage defects. Experimental Biology & Medicine, 2013, 238(1): 23.

[31] Jin R, Moreira-Teixeira L, Pj, Karperien M, et al. Injectable chitosan-based hydrogels for cartilage tissue engineering. Biomaterials, 2009, 30(13): 2544.

[32] Naderi-Meshkin H, Andreas K, Matin M M, et al. Chitosan-based injectable hydrogel as a promising in situ forming scaffold for cartilage tissue engineering. Cell Biology International, 2014, 38(1): 72.

[33] Hastings C L, Kelly H M, Murphy M J, et al. Development of a thermoresponsive chitosan gel combined with human mesenchymal stem cells and desferrioxamine as a multimodal pro-angiogenic therapeutic for the treatment of critical limb ischaemia. Journal of Controlled Release, 2012, 161(1): 73.

[34] Gao J, Liu R, Wu J, et al. The use of chitosan based hydrogel for enhancing the therapeutic benefits of adipose-derived MSCs for acute kidney injury. Biomaterials, 2012, 33(14): 3673.

[35] Jin S K, Kim G H, Da Y K, et al. Chitosan-based hydrogels to induce neuronal differentiation of rat muscle-derived stem cells. International Journal of Biological Macromolecules, 2012, 51(5): 974-9.

[36] Huang L K, Chen W M, Lin W Y, et al. Local delivery of rhenium-188 colloid into hepatic tumor sites in rats using thermo-sensitive chitosan hydrogel: effects of gelling time of chitosan as delivery system. Journal of Radioanalytical & Nuclear Chemistry, 2011, 290(1): 39-44.

[37] Lajud S A, Han Z, Chi F L, et al. A regulated delivery system for inner ear drug application. Journal of Controlled Release Official Journal of the Controlled Release Society, 2013, 166(3): 268-76.

[38] Wang J, Chen L M, Jiang Z Q, et al. Thermosensitive hydrogel based on chitosan-gelatin and used for sustained drug release in vitro. Journal of Functional Materials, 2013, 44(9): 1294-1297.

[39] Zan J, Zhu D, Tan F, et al. Preparation of Thermosensitive Chitosan Formulations Containing 5-Fluorouracil/Poly-3-hydroxybutyrate Microparticles Used as Injectable Drug Delivery System. Chinese Journal of Chemical Engineering, 2006, 14(2): 235-241.

[40] Peng Q, Sun X, Gong T, et al. Injectable and biodegradable thermosensitive hydrogels loaded with PHBHHx nanoparticles for the sustained and controlled release of insulin. Acta Biomaterialia, 2013, 9(2): 5063.

Research Progress of Chitosan Based Thermosensitive Hydrogels

KANG Xi DENG Ai-peng YANG Shu-lin

（School of Environmental and Biological Engineering, Nanjing University of Science and Technology, Nanjing 210094, China）

Abstract： Chitosan is a biocompatible, low-toxic and biodegradable amino polysaccharide obtained by deacetylation of chitin. The classic gelling system of chitosan/β-sodium glycerophosphate thermosensitive hydrogel has been widely reported in tissue engineering, drug controlled release and other fields. The gels properties depend on the composition and concentration of solutions. To improve the defects of weak mechanical property, rapid degradation and drug burst release, researchers modified chitosan or blended it with other materials, expecting to get better thermosensitive hydrogels based on chitosan. In this review, the recent advances in chitosan-based thermosensitive hydrogels including modified chitosan and blend hydrogel are summarized. This review also summarizes the applications of those hydrogel in tissue engineering (repair of cartilage, blood vessels and nerve) and drug delivery release (controlled release of cancer drugs, diabetes treatment), in order to provide a reference for further research on the thermosensitive hydrogels.

Key words Chitosan Thermosensitive hydrogel Tissue engineering Drug release